Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

DIE INTERVALLBEHANDLUNG DES INFEKTIVEN ASTHMA BRONCHIALE MIT OXYTETRACYCLIN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans Eberhard Ermel

aus Berlin

1971

Aus der Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

Die Intervallbehandlung des infektiven Asthma bronchiale mit Oxytetracyclin

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Eberhard Ermel
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Ernst Stresemann

Korreferent: Professor Dr. med. Karl Bartmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. April 1971

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547205_0114

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	3
Ergebnisse:	
1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	8
2. Ergebnisse der bakterioskopischen Untersuchungen	9
Diskussion	12
Zusammenfassung	20
Tabellen	22
Literaturverzeichnis	28

Einleitung

Die antibiotische Behandlung hat einen wichtigen Platz in Therapie und Prophylaxe der Komplikationen des infektiven Bronchialasthmas (BUCHER 1957, DENNIG 1964, MURDOCH et al. 1959, SCHERRER 1958). Definitorisch entspricht die "asthmoid bronchitis" oder "Asthmabronchitis" (BUCHER et al. 1960, GUBLER et al. 1960, HARRIS et al. 1962, HELM et al. 1954, SCHERRER 1958, ZINNEMANN 1953) der Bezeichnung "infektives Asthma bronchiale". Beim infektiven Asthma bronchiale liegt im allgemeinen eine chronische bakterielle Infektion des normalerweise sterilen Bronchialbaumes (BRUMFITT et al. 1957, BUCHER et al. 1960, LAURENZI et al.1961, LEES et al. 1959, NORMAN et al. 1962, PECORA et al. 1958, STUART-HARRIS et al. 1953) vor, wie dies auch die chronische Bronchitis kennzeichnet. Der Unterschied beider Erkrankungen ist im wesentlichen ätiologischer, epidemiologischer und klinisch-symptomatologischer Art; er bezieht sich klinisch vornehmlich auf die Natur der Dyspnoezustände, welche beim infektiven Bronchialasthma durch Anfälle von Ruheatemnot gekennzeichnet ist, die bei der chronischen Bronchitis fehlen. Beim infektiven Bronchialasthma besteht daher, im Gegensatz zur chronischen Bronchitis, ein intermittierender, anfallsweise auftretender Bronchospasmus (HERXHEIMER 1964, HOSEN 1963),

der eine antiasthmatische Therapie mit Bronchospasmolytika erforderlich macht.

Neben dieser Behandlung kann, besonders im Zusammenhang mit Exacerbationen, eine antibiotische Therapie des infektiven Bronchialasthmas indiziert sein. In den Arbeiten verschiedener Autoren wurden im Sputum und im bronchoskopischen Aspirat Hämophilus influenzae und/oder Diplococcus pneumoniae als hauptsächliche Erreger von akuten und chronischen Infektionen des Bronchialbaumes nachgewiesen (ALLIBONE et al. 1956, BUCHER et al. 1960, COOPER et al. 1961, DENNIG 1964, DOWLING et al. 1962, EDITORIAL 1959, ELMES et al. 1957, FOX et al. 1957, HADORN 1958, HELM et al. 1954, LEES et al. 1959, MAY 1953, 1954, 1963, MULDER 1956, MURDOCH et al. 1959, SCHERRER 1958, STUART-HARRIS et al. 1953, ZÖLLNER et al. 1963). Beide Keime sind gegen Tetracycline hochempfindlich.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit knüpft an das Problem der Bedeutung des chronischen bakteriellen Infektes des Bronchialbaumes von Asthma-bronchiale-Patienten für die Unterhaltung der Krankheitssymptomatik an. Es galt daher, die Wirkung einer antibiotischen Behandlung mit Oxytetracyclin (OTC) an Patienten mit infektivem Bronchialasthma zu einem Zeitpunkt zu untersuchen, an dem diese Patienten sich nicht im Stadium einer akuten infektbronchitischen Exacerbation ihres Leidens, sondern im Intervall befanden.

Material und Methode

Für die vorliegende Untersuchung wurden 30 Patienten mit typischem Asthma bronchiale der Universitäts-Asthma-Poliklinik der Freien Universität Berlin ausgewählt. Das Asthma dieser Patienten bestand intermittierend oder ununterbrochen seit 2 bis 51 Jahren (mittlere Dauer der Anamnese: 11,5 Jahre), das mittlere Lebensalter betrug 59,4 Jahre (28 bis 67 Jahre). 20 der 30 Patienten gaben an, daß ihr Asthma im Anschluß an eine "Erkältung", Bronchitis oder Grippe begonnen hätte. Eine allergische Komponente konnte bei 10 Patienten vermutet werden, da im Pricktest einzelne Hauttests auf die gebräuchlichen Allergene*) bei ihnen schwach positiv ausfielen; bei den restlichen 20 Patienten hatte die Hauttestung ein negatives Ergebnis. Patienten, deren Asthma, soweit klinisch objektivierbar, durch ein obstruktives Lungenemphysem oder andere Erkrankungen -insbesondere akute infektiöse Exacerbationen- kompliziert war, wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

Während der der Untersuchung vorausgegangenen 2 Monate waren alle 30 Patienten nicht antibiotisch behandelt worden. Ihre medikamentöse Behandlung variierte von Fall zu Fall, bestand

*) Horse Hair (Pferdehaar), House Dust (Hausstaub), Cardiff (Hausstaub), Mixed Pollens (Gemischte Pollen), Grass Pollens (Graspollen), Late Summer Pollens (Spätsommerpollen), Cladosporium and Mixed Moulds (Gemischte Pilzsporen). (BENCARD-Allergene mit Ausnahme des Cardiff (Hausstaub) in den stärksten Konzentrationen)

jedoch bei den meisten von ihnen in symptomatischen Maßnahmen, wie der intermittierenden Einnahme von Kaliumjodid, 3,0 - 10,0 g/die, von Broncholytika und Bronchodilatatoren. 15 Patienten standen unter einer Dauerbehandlung mit Erhaltungsdosen von Corticosteroiden.

Besonders registriert wurden bei diesen Patienten: Konsistenz, Farbe und Menge des Auswurfs, Art der Dyspnoe (in Ruhe, bei Belastung), Häufigkeit des Hustens und der Zusammenhang zwischen Husten und Sputumproduktion. Diese Kriterien, sowie die Ergebnisse der bakterioskopischen Untersuchungen, sollten späterhin zur Beurteilung der verschiedenen Therapiemaßnahmen dienen.

Nach internistischer Befunderhebung wurde den Patienten ein steriles Glasröhrchen mit weiter Öffnung gegeben, in dem sie frisch expectoriertes Sputum ablieferten.

Das Sputum wurde makroskopisch nach Farbe und Konsistenz beurteilt und anschließend sofort zur weiteren mikroskopischen Untersuchung nach der Methode von MULDER (1938) aufgearbeitet: Mit einer sterilen Pinzette wurden einige kleine Flocken aus mindestens 5 verschiedenen Teilen des Sputums (MAY, 1953) isoliert, nacheinander in drei Bechergläsern mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, und diese dann so weit wie möglich durch Abstreichen am Becherrand und Auspressen mit der Pinzette entfernt. Zwei möglichst dünn angefertigte Quetschpräparate wurden luftgetrocknet, hitzefixiert und anschließend nach GRAM gefärbt. Die bakterioskopische Unter-

suchung (Ölimmersion 100 x 10) erfolgte ohne Kenntnis des klinischen Bildes und in zufälliger Reihenfolge. Als Beweis, daß es sich bei dem untersuchten Sputum tatsächlich um Bronchialsekret und nicht um Rachensekret handelte, wurde die Anwesenheit von Flimmerepithelien und/oder Becherzellen einserseits, das Fehlen von großpolygonalen Rachenepithelien andererseits gewertet (BUCHER 1957, SCHERRER 1958). Die Beurteilung des Präparates erfolgte nach der Bakteriendichte; hierfür wurde die Zahl der Bakterien in mindestens acht verschiedenen Gesichtsfeldern bestimmt. Eine weitere Differenzierung der Bakterien erfolgte nicht, es wurde lediglich zwischen grampositiven und gramnegativen Bakterien unterschieden.

Jeder Patient wurde 7 Tage lang mit täglich 1 g oralem OTC*) behandelt, d.h. er erhielt 28 Kapseln zu je 250 mg OTC und wurde angewiesen, regelmäßig 2 x 2 Kapseln täglich im Abstand von 12 Stunden einzunehmen.

Eine Woche später wurden die Patienten wiedereinbestellt und nach Veränderungen in Konsistenz, Farbe und Menge des Auswurfs, nach Zu- oder Abnahme der Dyspnoe, nach der Häufigkeit ihres Hustens und Veränderungen in ihrem Allgemeinbefinden befragt. Bei Angabe einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens wurde versucht, deren Grund festzustellen, insbesondere interessierten detailliertere Angaben über Nebenwirkungen der OTC-Therapie.

---

*) TERRAMYCIN®, für dessen Überlassung der Firma Pfizer ebenso gedankt werden soll wie für die Anfertigung von Placebo-Kapseln.

Zur Beurteilung der OTC-Therapie wurde neben den genannten Angaben über die klinische Symptomatik auch das Ergebnis der bakterioskopischen Untersuchung herangezogen. Die Aufarbeitung des Sputums erfolgte nach der oben geschilderten Methode.

Die Patienten erhielten sodann 4 Tage später 28 Placebo-Kapseln, von denen ebenfalls 2 x 2 Kapseln täglich in 12stündigem Abstand einzunehmen waren. Die Placebos unterschieden sich weder in Form, Größe und Farbe noch in der Art der Verpackung vom wirksamen Präparat.

Nach Abschluß der Placebo-Einnahme waren die Patienten erneut einbestellt, wurden nach oben angegebener Symptomatik befragt und untersucht. Eine Sputumprobe wurde aufgefangen, ein Sputumpräparat angefertigt und nach der geschilderten Methode beurteilt.

Die Patienten nahmen während der OTC- und Placebo-Einnahme-Periode k e i n KJ oder ein anderes Bronchosekretolyticum ein. Die übliche Asthmatherapie mit Bronchodilatatoren und Corticosteroiden wurde je nach individuellem Bedarf während der ganzen Versuchsperiode, jedoch in unveränderter Dosierung, fortgesetzt.

Erst anschließend an diese Versuchsperioden nahmen alle Patienten, die eines Bronchosekretolyticums bedurften (23 von 28 Patienten), KJ ein. Die Dosierung betrug, individuell variierend nach der Konsistenz des Sputums, 3,0 - 10,0 g/die.

Bei dem nächsten Untersuchungstermin - 3 bis 4 Wochen nach Abschluß dieser Untersuchungsreihe - wurden diese Patienten befragt, ob sie eine Änderung der Konsistenz, der Farbe oder der Menge des Sputums unter der KJ-Therapie im Vergleich zur OTC-Medikation festgestellt hätten.

Die statistische Auswertung erfolgte entsprechend gebräuchlicher Verfahren unter Zugrundelegung des Vorzeichentests von DIXON und MOOD und des χ^2-Tests.

Ergebnisse

1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Nach OTC-Einnahme kam es zu einer signifikanten Abnahme der Anzahl und Heftigkeit der Hustenstöße, des Schweregrades der Dyspnoe und zur signifikanten Reduzierung des expectorierten Sputumvolumens. Das vor der OTC-Therapie zähe und meist purulente bzw. mucopurulente Sputum wurde signifikant lockerer und mucös.

Nach Placebogabe änderten sich im Vergleich zur vorangegangenen OTC-Therapie Husten und Atemnot nur in sehr wenigen, statistisch nicht gesicherten Fällen, diese Symptome blieben meistens unverändert bestehen. Es fiel aber auf, daß mehr als die Hälfte der Patienten über ein erneut zähes Sputum berichtete; mehr als die Hälfte der Sputen war wieder mucopurulent, in der statistischen Analyse zeigten diese Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede. Es kam jedoch nach Placeboeinnahme zu einer signifikanten Zunahme der Sputummenge.

Nach Einnahme von KJ kam es zu einem signifikanten Anstieg des Sputumvolumens; das Sputum wurde außerdem signifikant lockerer. Veränderungen von Husten und Dyspnoe unter dieser Therapie wurden nicht registriert. Tabellen 2, 3 und 4 zeigen diese Ergebnisse. Eine Übersicht über das Krankengut gibt Tabelle 1: 2 Patienten waren unzuverlässig in ihren Angaben, so daß sie in den weiteren Ergebnissen nicht mehr berücksichtigt wurden. Bei 4 Patienten mußten die Untersuchungen

aus verschiedenen Gründen wiederholt werden; dieses geschah 6 Wochen nach der letzten OTC-Einnahme, von diesen Patienten sind jeweils nur die Ergebnisse der 2. Untersuchungsreihe aufgeführt.

Eine Placebogabe konnte wegen des schlechten Gesundheitszustandes von 4 Patienten nur bei 24 Patienten verantwortet werden. Da bei 5 Patienten schon früher einmal unter KJ-Therapie starke Übelkeit oder allergische Erscheinungen aufgetreten waren, konnte nur 23 Patienten dieses Arzneimittel verabreicht werden.

In Tabelle 5 sind die subjektiven Angaben der Patienten über Veränderungen in ihrem Allgemeinbefinden aufgezeichnet. Signifikant mehr Patienten fühlten sich unter OTC "besser"; ein eindeutiger Placeboeffekt ließ sich nicht nachweisen.

2. Ergebnisse der bakterioskopischen Untersuchungen

Es wurden 28 Präparate vor OTC-Medikation, 26 Präparate nach OTC-Medikation - da 2 Patienten nach OTC kein Sputum expectorieren konnten - und 22 Präparate nach Placebogabe beurteilt.

Sowohl bei den 2o Fällen von Bronchialasthma mit negativem Hauttest, wie auch bei den 1o Fällen mit einzelnen schwach positiven Hauttests bestand eine Bakterienbesiedelung des Bronchialsekretes, die sich quantitativ und qualitativ in diesen beiden Gruppen nicht unterschied.

Vor OTC-Therapie ließen sich in 2o Präparaten 6o und mehr grampositive Keime pro Gesichtsfeld nachweisen, nach Therapie war dieses nur noch bei 4 Präparaten der Fall. Keine grampositiven Keime oder nur eine geringe Anzahl (1-6 Keime/Gesichtsfeld) wurden vor Therapie in einem, nach Therapie jedoch in 12 Präparaten gefunden.

Bei den gramnegativen Keimen verhielt es sich ähnlich: Vor OTC-Therapie waren in 18 Präparaten 6o und mehr Keime/Gesichtsfeld vorhanden, nach Therapie jedoch nur noch in 2 Präparaten. 1-6 gramnegative Keime/Gesichtsfeld bzw. keine Keime waren auch hier vor Therapie in einem, nach Therapie aber in 16 Präparaten nachzuweisen.

Ein keimfreies Sputum wurde nach OTC bei 3 Patienten beobachtet. Nach Placebogabe kam es in 11 von 22 Präparaten zu einem erneuten Anstieg der Keimzahl. Diese Ergebnisse fanden sich in den aufgeführten beiden Gruppen in gleicher Verteilung.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse nach OTC erwies sich im χ^2-Test bei Zusammennahme der Gruppen o-(+) und +-+++ als signifikant. Bei den bakterioskopischen Untersuchungen der gramnegativen Bakterien ergaben sich $\hat{\chi}^2 a/_b$ = 18,52 mit $p < o,1$ %, bei den grampositiven Bakterien $\hat{\chi}^2 a/_b$ = 17,15 mit $p < o,1$ %. Die Ergebnisse der Placeboversuche zeigten bei den gramnegativen ($\hat{\chi}^2 a/_c$ = 2,71 mit $p \approx 1o$ %) und bei den grampositiven Keimen ($\hat{\chi}^2 a/_c$ = 1,4o mit $p \approx 24$ %) keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe.

In Tabelle 6 und 7 sind die bakterioskopischen Befunde im gewaschenen, gramgefärbten Sputumpräparat und deren statistische Analyse aufgezeichnet.

Es besteht somit eine Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der klinischen und bakterioskopischen Untersuchung: Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten kam es nach der OTC-Therapie zu einer statistisch gesicherten Besserung der klinischen Symptomatik und des subjektiven Krankheitsgefühls. Die Keimreduzierung der bakterioskopischen Untersuchungen erwies sich auch in den statistischen Berechnungen als signifikant.

Diskussion

Die bakteriologischen Befunde bestätigen, daß bei allen Patienten dieser Untersuchung außerhalb akuter Atemwegsinfekte eine Infektion des Respirationstraktes vorlag. Die Diagnose Asthma bronchiale vom infektiven Typ wird daher auch in den 10 Fällen dieser Untersuchungsserie für berechtigt gehalten, die einzelne schwach positive Hauttests aufwiesen. Nach SCHERRER (1958) ist das Sputum von exogen-allergischen Asthmapatienten außerhalb von akuten Atemwegsinfekten frei von bakterieller Besiedelung. KÄMMERER wies schon 1921 darauf hin, daß bei einem hohen Prozentsatz der Asthmatiker vom infektiven Typ das Asthma nach einem akuten Infekt der Atemwege begann; in unserem Krankengut verhält es sich ebenso. KÄMMERER (1921), FINDEISEN und WEMMER (1962, 1963), FINKE (1954), HANSEN (1957) und SCHEUERMANN et al. (1963) schließen daraus auf eine Allergie auf Bakterien oder deren Toxine Uns erscheint eine asthmatische Disposition der Patienten wahrscheinlicher, was heißt, daß bei normalen Individuen eine Infektion des Respirationstraktes ohne Komplikationen abheilen würde, bei diesen aber Asthma induziert (HERXHEIMER, 1964). Die genaue Genese dieser Form des Asthma bronchiale ist trotz vieler Versuche bis heute ungeklärt (STRESEMANN, 1963). In wieweit eine mögliche Virusinfektion eine Rolle spielt, werden spätere Arbeiten zeigen müssen.

Als die wichtigsten pathogenen Erreger von chronischen Erkrankungen des Respirations-

traktes gelten: Hämophilus influenzae, Diplococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, hämolytische Streptokokken der Gruppe A, Klebsiella friedländeri (MAY 1953 I, 1953 II, 1954, STUART-HARRIS et al. 1953).

Eine antibiotische Therapie chronischer Infekte des Respirationstraktes mit einem Antibiotikum läßt sich daher auch ohne vorherige Austestung verantworten (ZÖLLNER et al. 1963). DENNIG (1964) weist darauf hin, daß zu verschiedenen Zeiten an verschiedenen Orten unterschiedliche pathogene Erreger chronischer Bronchialinfekte durchaus möglich sind. Nach DOUGLAS et al. (1957) waren bakteriologische Routineuntersuchungen des Sputums ohne Wert auf die Vorhersage der Ansprechbarkeit der Antibiotica.

Eine Vielzahl von Chemotherapeutica wurde in ihrer Wirksamkeit gegen Infekte des Bronchialbaumes untersucht: Chloramphenicol (ALLIBONE et al. 1953, BORLÉE 1960, DOUGLAS et al. 1957, Edit. Brit. Med. J. 1959 II, ELMES et al. 1953, MAY 1953, SCHERRER 1958), Penicillin (CHERNIACK et al. 1959, DOUGLAS et al. 1957, ELMES et al. 1953, FEAR et al. 1962, FRANCIS et al. 1960, 1961, JOHNSTON et al. 1961, KNOX et al. 1955, LEPPER et al. 1961, MAY 1953, MULDER et al. 1952, SCADDING 1957, SCHERRER 1958), Sulfonamide (ALLIBONE et al. 1956, DOUJAK et al. 1959, ELMES et al. 1953, FEAR et al. 1962, KILPATRICK et al. 1954). Die Mehrzahl der Autoren unter-

suchte die Wirksamkeit von Medikamenten der Tetracyclin-Gruppe (ALLIBONE et al. 1956, BUCHANAN et al. 1958, DOWLING et al. 1962, CHERNIACK et al. 1959, Edit. Brit. Med. J. 1961 II, ELMES et al. 1957, Edit. Brit. Med. J. 1963 I, FOX et al. 1957, FRANCIS et al. 1960, 1961, GOULD et al. 1959/60, GRANT 1961, LEPPER et al. 1961, MAY 1953, 1956, McVAY et al. 1953, MOYES et al. 1957, MURDOCH et al. 1959, NORMAN et al. 1962, ZÖLLNER 1963 u.a.). Oxytetracyclin wurde am häufigsten verwendet, da sein Wirkungsspektrum sehr breit ist bei einer außerordentlich guten Verträglichkeit. Außerdem waren zum Zeitpunkt dieser Untersuchung kaum OTC-resistente Keime bekannt (ALLIBONE et al. 1956, BAMBERG et al. 1958, BERRY et al. 1960, COOPER et al. 1961, DIMMLING 1962, DOUGLAS et al. 1957, EDWARDS et al. 1957, 1958, ELMES et al. 1957, FEAR et al. 1962, HELM et al. 1954, 1956, MAY et al. 1956, MURDOCH et al. 1959, RETHLY et al. 1961, ROSEN 1952, SCADDING 1957, SEGAL et al. 1952 u.a.). OTC erreicht auch bei oraler Gabe von 500 mg in 12stündigem Abstand einen Blutspiegel, der ausreicht, die bronchopathogenen Erreger zu treffen (CROFTON 1963, DIMMLING 1962).

Die Dauer der Therapie reicht im Schrifttum von 4 Tagen (ROSEN 1952) bis zu 30 Monaten (HELM et al. 1954, 1956). Die Kurzzeittherapie wurde meist bei Exacerbationen chronischer Atemweginfekte angewandt (BERRY et al. 1960, DOUGLAS et al. 1957, HELMES et al. 1957).

Uns ist keine Untersuchung bekannt, die in einem exacerbationsfreien Intervall durch Kurzzeittherapie versuchte, die chronische Infektion des Bronchialbaumes zu bekämpfen.

Eine Untersuchung von gesammeltem Sputum, z.B. 24-Stunden-Sputum (BROWN et al. 1954), wird wahrscheinlich durch Überwucherung einzelner und Unterdrückung anderer Keime nicht genau die Flora der unteren Luftwege wiederspiegeln. Deshalb wurde in dieser Arbeit nur frisch expectoriertes Sputum untersucht, welches maximal eine halbe Stunde alt war. Verschiedene Autoren (BUCHER 1957, 1960, DENNIG 1964) sind sich einig, daß eine Sputumuntersuchung nach der von MULDER angegebenen Methode eine ausreichende Trennung von Bronchialschleim und Sekret des Nasenrachenraumes gewährleistet*). Die doch erhebliche Belästigung einer Bronchoskopie kann so den Patienten erspart bleiben. Über die Korrelation von Pus im Sputum und bronchopathogenen Erregern findet man in der Literatur widersprechende Angaben. In den Arbeiten von ALLIBONE et al. (1956), BRUMMFITT et al. (1958), MAY (1953 I u. II), MULDER (1956)

---

*) Nach LAURENZI et al. (1961), der mit Serratia marcescens als Testkeim 5-9 Waschungen durchführen mußte, um eine Trennung des pharyngealen von dem bronchialen Sekret zu erreichen, ist es jedoch fraglich, ob die von MULDER empfohlene Anzahl der Waschungen ausreicht, eine Trennung herbeizuführen.

und MURDOCH et al. (1959) bestand eine hohe Übereinstimmung zwischen purulenten und mucopurulenten Sputen und Infektionen des Bronchialbaumes mit bronchopathogenen Erregern, besonders mit H. influenzae und D. pneumoniae. GRANT (1961) meint, daß ein purulentes Sputum ein Hauptkriterium für eine Infektion des Bronchialbaumes darstellt.

Dagegen konnte STOREY et al. (1964) keine Beziehung zwischen Sputumpurulenz und Anwesenheit von H. influenzae und D. pneumoniae im Sputum nachweisen. Andere Autoren (BUCHER 1960, HELM et al. 1954, MAY 1954, 1963) weisen darauf hin, daß ein eitriges Sputum nicht unbedingt ein Kriterium für eine Infektion des Bronchialbaumes ist; ein eosinophiles-abakterielles Sputum kann unter Umständen genauso purulent aussehen wie ein bakterielles. Wir fanden Bakterien sowohl in mucoiden wie mucopurulenten und purulenten Sputen.

Auch in unserem Krankengut wurde die Mehrzahl der purulenten bzw. mucopurulenten Sputen nach antibiotischer Behandlung mucös (ALLIBONE et al. 1956, MULDER 1956, MAY 1953 II), gleichzeitig nahm die durchschnittliche Sputummenge ab. Dieses deckt sich mit den Angaben anderer Autoren (ALLIBONE et al. 1956, BARACH et al. 1957, DOWLING et al. 1962, FOX et al. 1957, HELM et al. 1956, LEPPER et al. 1961, MAY 1956, MOYES et al. 1957, SCADDING 1959), bei denen es auch unter antibiotischer Therapie chronischer Bronchialinfekte zu einer Reduktion des Sputumvolumens kam.

Bei FOX et al. (1957) nahm unter Tetracyclin die Sputummenge ab, sowohl bei Patienten mit chronischer Bronchitis und pathogener Keimbesiedelung des Bronchialbaumes als auch bei Bronchitikern, die keine pathogenen Keime im Bronchialbaum hatten. Daraus könnte man auf einen spezifischen Effekt der Tetracycline auf die Sputumsekretion schließen. Unter der Placebogabe gaben in den vorliegenden Untersuchungen 11 Patienten eine Zunahme des Sputumvolumens an. Dieses spricht in unseren Fällen jedoch lediglich dafür, daß die durch die OTC-Behandlung erzielte Beseitigung der Sputumkeime die bronchiale Hypersekretion dieser Patienten günstig beeinflußte.

Unter der Therapie mit Kaliumjodid nahm hingegen bei 16 Patienten die Sputummenge im Vergleich zur OTC-Therapie zu.

MOYES et al. (1957) wies darauf hin, daß Patienten, deren purulente Sputen mucoid wurden, teilweise größere Schwierigkeiten hatten, das mucoide, mehr visköse Material zu expectorieren. Es scheint daher der Schluß gerechtfertigt, daß eine Kombination von OTC mit KJ oder einem anderen Broncholytikum therapeutisch sinnvoll ist.

Mit dem Sputumvolumen nahm synchron bei der Mehrzahl der Patienten unter OTC die Anzahl der Hustenstöße ab. Nach dem beschriebenen Hinweis von MOYES et al. (1957) hätte man auch eine Verstärkung des Hustens erwarten können. In unserem Krankengut bestand eine gute Relation

zwischen Abnahme von Husten, Sputumvolumen und Sputumviskosität.

Die Abnahme der Dyspnoe nach OTC bei 15 Patienten unseres Krankengutes und die damit verbundene klinische Besserung der Lungenfunktion könnte durch eine Bronchioli- und Bronchialerweiterung als Folge des Abschwellens der entzündeten Schleimhäute gedeutet werden (ZÖLLNER et al. 1963). Daß 1o Patienten keine Änderung, 3 Patienten eine Zunahme der Atemnot bemerkten, mag einmal daran liegen, daß sie den Bronchialschleim nicht ausreichend expectorieren konnten, andererseits muß an das Vorliegen eines klinisch nicht nachweisbaren anatomischen Lungenemphysems gedacht werden (BARACH et al. 1952).

Ein eindeutiger Placeboeffekt ließ sich in den klinischen Angaben nur bei einem Patienten eindeutig nachweisen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten bemerkte in den klinischen Symptomen während der Placeboeinnahme keine Änderung im Vergleich zur vorangegangenen OTC-Therapie, was wahrscheinlich auf einen anhaltenden therapeutischen Effekt des OTC zurückzuführen ist. Lediglich die signifikante Zunahme der Sputummenge unter dem Placebo mag mit dem diskutierten sputumdepressorischen Effekt des OTC zusammenhängen.

Die Ergebnisse der bakterioskopischen Untersuchungen zeigen einen deutlichen, statistisch signifikanten Effekt der Keimreduzierung bzw. -ausrottung unter der OTC-Behandlung und erhärten die Brauchbarkeit der angewandten Sputumuntersuchungsmethode.

Das erneute, statistisch nicht signifikante Ansteigen der Keimzahl unter der Placebomedikation könnte auch durch die nur bakteriostatische Wirkung des OTC bedingt sein (GOSLINGS et al. 1961, MAY et al. 1963, WALTER und HEILMEYER 1954).

Die Frage, ob es nach Absetzen der OTC-Therapie -wie von ALLIBONE et al. (1956), DOWLING et al. (1962), EDWARDS et al. (1958), MAY (1953), RETHLY et al. (1961) und SCADDING (1957) beschrieben - zu einem erneuten Auftreten der Krankheitserscheinungen kam, einschließlich der erneuten Keimbesiedelung des Bronchialbaumes und des zeitlichen Ablaufes, in dem dieses eintrat, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht nachgegangen. Hier dürften weitere Untersuchungen lohnend sein.

Nur ein Patient hatte unter OTC sehr starke Übelkeit und Brechreiz bzw. Erbrechen. Alle anderen Nebenerscheinungen unter OTC waren leicht und kamen auch aus dem Bereich des Magen-Darm-Traktes. 23 von 28 Patienten gaben trotz intensiver Befragung nach ihrem Gesamtbefinden keine Änderungen an, die als Nebenwirkungen zu deuten wären.

Zusammenfassung

Es wurde die Wirkung einer einwöchigen Oxytetracyclin- (OTC)-Therapie und einer 4 Tage später anschließenden einwöchigen Placebomedikation an 28 Patienten mit infektivem Asthma bronchiale untersucht.

1. Unter OTC kam es zu einer signifikanten Abnahme von Husten, Dyspnoe und Sputumvolumen. Das vor Therapie meist zähe Sputum wurde signifikant lockerer, auch die Abnahme der purulenten und mocupurulenten Sputen nach OTC-Behandlung war signifikant.

2. Unter der Placebogabe kam es lediglich zu einem signifikanten Anstieg des Sputumvolumens, die übrigen klinischen Symptome blieben meist unverändert bestehen.

3. Die bakterioskopische Untersuchung von nach der Methode von MULDER gewaschenem und GRAM-gefärbtem Sputum ergab unter OTC-Therapie eine deutliche, im χ^2-Test statistisch signifikante Reduzierung der Bakterienanzahl. Während der anschließenden Placeboeinnahme kam es zu einem erneuten, jedoch nicht signifikanten Anstieg der Keimzahl.

4. Eine hiernach durchgeführte Therapie mit dem Bronchosekretolytikum Kaliumjodid (KJ) führte zu einer signifikanten Zunahme des Sputumvolumens.

5. Nur vereinzelt traten geringe Nebenwirkungen der OTC-Behandlung auf.

6. Die Kombination von OTC mit einem Bronchosekretolytikum ist therapeutisch bei infektivem Asthma bronchiale zu rechtfertigen.

Tabelle 1: Übersicht über das Krankengut

	Anzahl
Anzahl der Fälle gesamt	30 + 1)
Frauen	12
Männer	18
Durchschnittsalter	59,4 Jahre (28-67 Jahre)
mittlere Dauer der Anamnese	11,5 Jahre (2-51 Jahre)
Negative Hauttests	20
Positive Hauttests	10
"Erkältung", Bronchitis oder Lungenentzündung als Einleitung des Asthma bronchiale	20
Raucher	9
Nichtraucher	21
Anfallsweise Ruhedyspnoe	30
Husten	30
Auswurf 1-2 Eßlöffel tgl.	9
Auswurf 2 und mehr Eßlöffel tgl.	21
Corticosteroid-Dauerbehandlungsfälle	15

+ 1) Es konnten nur die Ergebnisse von 28 Fällen ausgewertet werden.

Tabelle 2: Veränderungen der klinischen Symptome Husten, Dyspnoe, Sputummenge

	Anzahl der Patienten	Abnahme	Zunahme	unverändert
nach Oxytetracyclin				
Husten	28	17	2	9
Dyspnoe	28	15	3	1o
Sputummenge	28	18	4	6
nach Placebo				
Husten	24	5	4	15
Dyspnoe	24	3	5	16
Sputummenge	24	2	11	11
nach Kaliumjodid				
Sputummenge	23	-	16	7

Daraus ergeben sich im Vorzeichentest von DIXON und MOOD[1] bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit folgende statistische Ergebnisse:

nach Oxytetracyclin

Husten: signifikant weniger

Dyspnoe: signifikant weniger

Sputummenge: signifikant weniger

nach Placebo

Husten: nicht signifikant

Dyspnoe: nicht signifikant

Sputummenge: signifikant mehr

nach Kaliumjodid

Sputummenge: signifikant mehr

---

[1] S. Tabelle in: L. SACHS "Statistische Auswertungsmethoden", 2. Aufl., Heidelberg ... 1969 S. 315 ff.

Tabelle 3: Veränderungen der Sputumkonsistenz

	Anzahl der Patienten	zäh	locker	unverändert
vor Oxytetracyclin	28	2o	8	-
nach Oxytetracyclin	28	9	19	-
nach Placebo	24	14	1o	--
nach Kaliumjodid	23	-	19	4

Daraus ergeben sich im χ^2-Test[1)] folgende statistische Ergebnisse:

nach Oxytetracyclin: $\chi^2 = 8{,}65 \quad p < o{,}3\ \%$

nach Placebo: $\chi^2 = o{,}98 \quad p \approx 3o\ \%$

nach Kaliumjodid: $\chi^2 = 27{,}o3 \quad p < o{,}1\ \%$

1) L. SACHS a.a.O., S. 341 ff.

Tabelle 4: Veränderungen im makroskopischen Aussehen des Sputums

	Anzahl der Patienten	purulent	muco-purulent	mucös
vor Oxytetracyclin	28	7	13	8
nach Oxytetracyclin	28	-	8	2o
nach Placebo	24	-	13	11

Daraus ergeben sich im Vorzeichentest von DIXON und MOOD[1] bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit folgende statistische Ergebnisse:

nach Oxytetracyclin: signifikant mehr mucöse Sputen

nach Placebo: nicht signifikant

[1] S. Tabelle in: L. SACHS, a.a.O., S. 315 ff.

Tabelle 5: Veränderungen im subjektiven Allgemeinbefinden der Patienten

	Anzahl der Patienten	"besser"	"schlechter"	"unverändert"
nach Oxytetracyclin	28	21	4	3
nach Placebo	24	1o	7	7

Daraus ergeben sich im Vorzeichentest von DIXON und MOOD[1] bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit folgende statistische Ergebnisse:

nach Oxytetracyclin: signifikant mehr Patienten "besser"

nach Placebo: nicht signifikant

[1] S. Tabelle in: L. SACHS a.a.O., S. 315 ff.

Tabelle 6: Ergebnis der bakterioskopischen Untersuchung: gramnegative Bakterien

	Anzahl der Patienten	o-Keime	((+))	(+)	+	++	+++
a) vor Oxytetracyclin	28	1	-	9	7	11	-
b) nach Oxytetracyclin	26	8	8	8	2	-	-
c) nach Placebo	22	5	2	6	6	2	1

o = keine grampositiven bzw. -negativen Bakterien
((+)) = 1 - 6 Keime
(+) = 7 - 6o Keime
+ = 61 - 15o Keime
++ = 151 - 5oo Keime
+++ = 5o1 - 1ooo Keime

Daraus ergeben sich im χ^2-Test nach der Formel:

$$\hat{\chi}^2 = \frac{n\,(AD - BC)^2}{(A+B)\,(C+D)\,(A+C)\,(B+D)}$$

und bei Benutzung folgenden Schemas:

	Gruppen o-(+)	Gruppen +-+++
ohne Behandlung	A	B
mit Behandlung	C	D

die Ergebnisse:

$a/_b : \hat{\chi}^2 = 18{,}52 \quad p < o{,}1\ \%$

$a/_c : \hat{\chi}^2 = 2{,}71 \quad p \approx 1o\ \%$

Tabelle 7: Ergebnis der bakterioskopischen Untersuchung: grampositive Bakterien

	Anzahl der Patienten	o-Keime	((+))	(+)	+	++	+++
a) vor Oxytetracyclin	28	-	1	7	7	1o	3
b) nach Oxytetracyclin	26	4	8	1o	4	-	-
c) nach Placebo	22	1	3	6	3	8	1

o	=	keine grampositiven bzw. -negativen Bakterien
((+))	=	1 - 6 Keime
(+)	=	7 - 6o Keime
+	=	61 - 15o Keime
++	=	151 - 5oo Keime
+++	=	5o1 - 1ooo Keime

Daraus ergeben sich im χ^2-Test bei der Benutzung der auf S. 26 angegebenen Formel und des angegebenen Schemas folgende Ergebnisse:

$a/_b$: $\hat{\chi}^2 = 17{,}15 \quad p < o{,}1\ \%$

$a/_c$: $\hat{\chi}^2 = 1{,}4o \quad p \approx 24\ \%$

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1) ALLIBONE, E.C., ALLISON, P.R., ZINNEMANN, P.R.: Significance of haemophilus influenzae in bronchiectases of children Brit. med. J. 1956, I: 1457

2) BAMBERG, H., SALBACH, H.: Zur Behandlung der spastischen Emphysembronchitis und des Asthma bronchiale mit Prednisolon und Antibiotika Therap. Gegenw. 1958: 178

3) BARACH, A.L., BICKERMAN, H.A., BECK, G.J.: Antibiotic Therapy in Infections of the Respiratory Tract A.M.A. Arch. Int. Med. 1952, 90: 808

4) BERRY, D.G., FRY, J., HINDLEY, C.P., HODSON, J.M., HORDER, E.J., HORDER, J.P. MARIEN, E.A.W., REA, J.N., RYLE, A., CURWEN, M.P., TOMLINSON, A.J.H.: Exacerbations of chronic bronchitis. Treatment with Oxytetracycline Lancet 1960, I: 137

5) BORLÉE, A.: L' antibioticotherapie de longue duree dans les bronchites chroniques emphysemateuses simples et asthmatiformes Acta allergol. 1960, 7: 500

6) BROWN, C.C., COLEMANN, M.B. ALLEY, R.D., STRANAHAN, A., STUART-HARRIS, C.H.: Chronic bronchitis and emphysema. Significance of the bacterial flora in the sputum Amer. J. Med. 1954, 17: 478

7) BRUMFITT, W., WILLOUGHBY, M.L.N., BROMLEY, L.L.: An evaluation of sputum examination in chronic bronchitis Lancet 1957, II: 1306

8) BRUMFITT, W., WILLOUGHBY, M.L.N.: Laboratory differentiation of chronic bronchial disease Lancet 1958, I: 132

9) BUCHANAN, J., BUCHANAN, W.W., MELROSE, A.G., McGUINESS, J.B., PRICE, A.U.: Long-term prophylactic administration of tetracycline to chronic bronchitis Lancet 1958, II: 719

10) BUCHER, U.: Die Bedeutung gezielter Sputumuntersuchungen in Diagnostik und Therapie der chronischen Bronchitis
Schweiz. med. Wschr. 1957, II: 1469

11) BUCHER, U., HADORN, W.: Chronische Brochitis: Bedeutung der Sputumuntersuchung für Diagnose und Therapie
Med. Klin. 1960, I: 688

12) BUCHER, U.: Die Erkennung bronchialer Infekte im ausgewaschenen Sputum
Helv. med. Acta 1960, 27: 741

13) CHERNIACK, N.S., VOSTI, K.L., DOWLING, H.F., LEPPER, M.H., JACKSON, G.G.: Long-term treatment of bronchiectasis and chronic bronchitis
A.M.A. Arch. Int. Med. 1959, 103: 345

14) COOPER, A.W. WILLIAMSON, G.U., ZINNEMANN, K., EDWARDS, G.F., THORNTON, H.: Chronic bronchitis
Brit. J. Chest 1961, 55: 23

15) CROFTON, J.: Drugs in chronic bronchitis
Prescriber' s J. 1963, 3: 61

16) DENNIG, H.: Die antibiotische Behandlung bei Bronchialkrankheiten und Pneumonien
MMW 1964, 106: 1946

17) DIMMLING, Th.: Die 12stündliche orale Medikation mit Terramycin
Med. Klin. 1962, II: 1946

18) DOUJAK, P.H., HUEBER, E.F. THALER, H.: Über die Behandlung akuter und chronischer Bronchitiden mit Depot-Sulfonamid
Wien. klin. Wschr. 1959: 819

19) DOUGLAS, A.C., SOMNER, A.R., MARKS, B.L., GRANT, I.W.B. Effect of antibiotics on purulent sputum in chronic bronchitis and bronchiectasis
Lancet 1957, II: 214

20) DOWLING, H.F., LEPPER, M.H., JACKSON, G.G.: Suppresive therapy of chronic bronchial infections
Clin. Pharmacol. Therap. 1962, 3: 564

21) Editorial: Antibiotic treatment of chronic bronchitis
Brit. med. J. 1959, II: 1315

22) Editorial: Chronic bronchitis and the general practitioner
Brit. med. J. 1961, II: 1004

23) Editorial: Current practice: To-days drugs: Broadspectrum antibiotics: Tetracyclines
Brit. med. J. 1963, I_2: 1331

24) EDWARDS, G., BUCKLEY, A.R., FEAR, E.C., WILLIAMSON, G.M., ZINNEMANN, K.: Adult chronic bronchitis, the infective factor and its treatment
Brit. med. J. 1957, II: 259

25) EDWARDS, G., FEAR, E.C.: Adult chronic bronchitis - continous antibiotic therapy
Brit. med. J. 1958, II: 1010

26) ELMES, P.C., KNOX, K., FLETSCHER, C.: Sputum in chronic bronchitis effects of antibiotics
Lancet 1953, II: 903

27) ELMES, P.C., FLETSCHER, C.M., BUTTON, A.A.C.: Prophylactic use of Oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis
Brit. med. J. 1957, II: 1272

28) FEAR, E.C., EDWARDS, G.: Antibiotic regimes in chronic bronchitis
Brit. J. Dis. Chest. 1962, 56: 153

29) FINDEISEN, D.G.R., WEMMER, H.: Zur Diagnose und Therapie der bakteriellen Allergie der tieferen Luftwege. I. Identifikation des bakteriell bedingten Asthma bronchiale
Allerg. Asthma 1962, 8: 202

30) FINDEISEN, D.G.R., WEMMER, H.: Zur Diagnose und Therapie der bakteriellen Allergie der tieferen Luftwege: II. Ergebnisse einer spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung mit Vakzine aus homologen bakteriellen Gesamtantigenen des tiefe n Lungensputums. (Spezifische Asthmavakzine
Allerg. Asthma 1963, 9: 28

31) FINKE, W.: Long-term antibiotic therapy in chronic bronchitis and infectious asthma
Antibiotic and Chemotherapy 1954, 4: 319

32) FOX, R.E., DOWLING, H.F., SAXTON, G.A., MELLODY, M.: Treatment of chronic bronchitis and bronchiectasis with intravenous tetracycline
A.M.A. Arch. Int. Med. 1957, 100: 11

33) FRANCIS, R.S., SPICER, C.C.: Chemotherapy in chronic bronchitis
Brit. med. J. 1960, I: 297

34) FRANCIS, R.S., MAY, J.R., SPICER, C.C. (Bronchitis-Subcommitee): Chemotherapy of bronchitis
Brit. med. J. 1961, II: 979

35) GOSLINGS, W.R.O., VALKENBURG, H.A., LOS, W.: Antibiotic treatment of chronic infected bronchitis - with and without an allergic basis
in ORTE, N.G.M. und SLUTTER, H.J.: Bronchitis
ASSEN 1961, 301

36) GOULD, J.C., MURDOCH, J.McC.: Management of chronic bronchitis
Antibiotics Annual 1959/60, 190

37) GRANT, I.W.B.: Antibiotics in the management of chronic bronchitis
Practitioner 1961, 187: 741

38) GUBLER, R., WYSS, F.: Kritische Betrachtungen zum Infektasthma
Helv. med. Acta 1960, 27: 735

39) HADORN, W.: Das chronische Cor pulmonale und seine Behandlung
Schweiz. med. Wschr. 1958, I: 1 u. 32

40) HANSEN, K. (Hrsg.): Allergie
Stuttgart 1957: 318

41) HARRIS, H.W., MENEELY, G.R., RENZETTI, A.D., STEELE, J.D., WYATT, J.P.: Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, pulmonary emphysema
Americ. Rev. Resp. Dis. 1962, 85

42) HELM, W.H., MAY, J.R., LIVINGSTONE, J.L.:
Long-term Oxytetracycline (terramycin) therapy in advanced chronic respiratory infections
Lancet 1954 II: 630 u. 1956 II:775

43) HERXHEIMER, H.: Allergic and non-allergic factors in the aetiology of bronchialasthma
Reported at the Vth Congress of Allergology, Madrid, Okt. 1964

44) HOSEN, H.: The role of respiratory infection in bronchial asthma
Annals of Allergy 1963, 21: 156

45) JOHNSTON, R.N., LOCKHART, W., SMITH, D.H., CADMANN, N.K.: A trial of phenethicillin in chronic bronchitis
Brit.med. J. 1961, II: 985

46) KÄMMERER, H.: Beziehungen des Bronchialasthmas zu anderen Erkrankungen und neuere Anschauungen über seine Pathogenese und Therapie. Die Bedeutung akuter Infektionen der Respirationsorgane
MMW 1922, I, 15: 542

47) KILPATRICK, G.S., OLDHAM, P.D.: Sulphonamide prophylaxis in chronic bronchitis
Brit. med. J. 1954, II: 385

48) KNOX, K. ELMES, P.C., FLETSCHER, C.M.: Chronic bronchitis. An attempt to control chronic infection with haemophilus influenzae by aerosol therapy
Lancet 1955, I: 120

49) LAURENZI, G.A., POTTER, R.T., KASS, E.H.:
Bacteriologic flora of the lower respiratory tract
New Engl. J. Med. 1961, 265: 1273

50) LEES, A.W., McNAUGT, W.: Bacteriology of lower-respiratorytract secretions, sputum, and upper-respiratory-tract secretions in 'normals' and chronic bronchitis
Lancet 1959, II: 1112

51) LEPPER, M.H., DOWLING, H.F., JACKSON, G.G., LICHTER, E., SOBEL, S., DAVIS, J.C.:
Prolonged administration of antibiotics in patients with chronic bronchial disease
Antimicrob. Agents and Chemotherap. 1961: 308

52) MAY, J.R.: The bacteriology of chronic bronchitis
Lancet 1953, II: 534 und 899

53) MAY, J.R.: Pathogenic bacteria in chronic bronchitis
Lancet 1954, II: 839

54) MAY, J.R., OSWALD, N.C.: Long-term chemotherapy in chronic bronchitis
Lancet 1956, II: 814

55) MAY, J.R., MAY, D.S.: Bacteriology of sputum in chronic bronchitis
Tubercle 1963, 44:162

56) McVAY, L.V. jr., SPRUNT, D.H.: Antibiotic prophylaxis in chronic respiratory diseases
Arch. Int. Med. 1953, 92: 833

57) MURDOCH, J.Mc., LECIE, W.J.H., DOWNIE, J., SWAIN, R.H.A., GOULD, J.C.:
An evaluation of continous antibiotic therapy in chronic bronchitis
Brit. med. J. 1959, II: 1277

58) MOYES, E.N., KERSHAW, R.A.: Long-continued treatment with Tetracyclin and Prednisolone in chronic bronchitis
Lancet 1957, II: 1187

59) MULDER, J., GOSLINGS, W.R.D., van der PLAS, M.C., LOPES CARDOZO, P.: Studies on the treatment with antibacterial drugs of acute and chronic mucopurulent bronchitis caused by Haemophilus influenzae
Acta. med. Scand. 1952, 143: 32

60) MULDER, J.: Bacteriology of bronchitis
Proc. Roy. Soc. Med. 1956, 49: 773

61) NORMAN P.S., HOOK, E.W., PETERSDORF, R.G., CLUFF, L.E., GODFREY, M.P., LEVY, A.H.:
Long-term tetracycline treatment of chronic bronchitis
J. Amer. med. Ass. 1962, 179: 833

62) PECORA, D.V., YEGIAN, D.: Bacteriology of the lower respiratory tract in health and chronic diseases
New. Engl. J. Med. 1958, 258: 71

63) RETHLY, E., BRENNER, F.: Die Behandlung der chronischen Bronchitis purulenta mit Antibiotika
Zschr. inn. Med. 1961, 16: 1034

64) ROSEN, F.L.: Terramycin in infectious asthma
Journ. Med. Soc. N.J. 1952, 49: 7

65) SCADDING, J.G.: Prolonged antibiotic treatment of severe bronchiectasis
Brit. med. J. 1957, II: 255

66) SCADDING, J.G.: Drug treatment of chronic bronchitis
Brit. med. J. 1959, I: 107

67) SCHERRER, M.: Die Infektion der tiefen Luftwege bei chronischer Asthmabronchitis
Schweiz. med. Wschr. 1958, II: 806

68) SCHEUERMANN, H.-E., FUCHS, E., GRONEMEYER, W.: Klinische experimentelle Studien zum Problem des infektallergischen Bronchialasthmas
Allergie und Asthma 1963, 9: 219

69) SEGAL, M.S., DULFANO, M.J., HERSCHFUS, J.A.: Advances in the physiology and treatment of bronchial asthma
Quart. Rev. Allergy a. appl. Immunol. 1952, 6: 399

70) STOREY, P.B., MORGAN, W.K.C., DIAZ, A.J., KLAFF, J.L., SPICER jr., W.S.: Chronic obstructive airway disease. Bacterial and cellular content of the sputum
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 90: 730

71) STRESEMANN, E.: Bakterielle Infektionen des Bronchialbaumes und Asthma bronchiale
Zbl. Bakteriologie 1964, 196: 656

72) STUART-HARRIS, C.H., POWNALL, M., SCOTHORNE, C.M., FRANKS, Z.: The Factor of infection in chronic bronchitis
Quart. J. Med. 1953, 22: 121

73) WALTER, A.M., HEILMEYER, L.: Antibiotika Fibel
Stuttgart 1954

74) ZINNEMANN, K.: The in-vitro sensitivity of Haemophilus influenzae to five different antibiotics
Brit. med. J. 1953, II: 1069

75) ZÖLLNER, N., PARRISIUS, G., LINZENMEIER, G.: Langzeitbehandlung der chronischen Bronchitis mit Tetracyclinen
DMW 1963: 1457

76) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden
Heidelberg... 1969

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. E. STRESEMANN für die Überlassung des Themas und für die ständige und unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. HERXHEIMER gilt mein Dank für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Universitäts-Asthma-Poliklinik ausführen zu können.

Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat J. TIMM danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Analyse der Ergebnisse.

Lebenslauf

Am 28. Dezember 1940 wurde ich als zweites Kind des Regierungsrates Hans Ermel und seiner Ehefrau Agnes, geb. Murach, in Berlin-Tempelhof geboren.

Von 1946 bis 1949 besuchte ich die Volksschule in Berlin-Tempelhof, von 1949 bis 1950 in Hamburg, von 1950 bis 1951 in Kiel, von 1951 bis 1952 erneut in Hamburg. 1952 wurde ich Schüler des Heinrich-Hertz-Gymnasiums in Hamburg, das ich am 3. Februar 1960 mit dem Reifezeugnis verließ.

Im Sommersemester 1960 begann ich an der Universität Hamburg mein Medizinstudium, wechselte nach bestandenem Vorphysikum zur Freien Universität Berlin und bestand dort am 30. September 1966 die ärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut".

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich am Pathologischen Institut des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin, an der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin, auf der I. Inneren Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg Altona und auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Bopfingen.

Nach Erhalt meiner Bestallung als Arzt am 4. Februar 1969 machte ich eine dreiwöchige Landarztvertretung und wurde anschließend zur Ableistung des Wehrdienstes als Sanitätsoffizier der Deutschen Bundeswehr eingezogen. Nach Entlassung aus der Bundeswehr verunglückte ich bei einem Verkehrsunfall schwer, an dessen Folgen ich noch heute herumlaboriere.

Hamburg, September 1970

Druck: Lüdke bei der uni, 2 Hamburg 13, Schlüterstraße 52-54